

## **ВІДГУК**

офіційного опонента на дисертаційну роботу  
**Гуреєвої Світлани Миколаївни на тему „ Теоретичне та експериментальне обґрунтування технології твердих лікарських форм з урахуванням біофармацевтичної системи класифікації активних фармацевтичних інгредієнтів ”**, яка представлена до захисту в спеціалізовану вчену раду Д 35.600.02 при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація

**Актуальність теми дисертації та її зв'язок із державними чи галузевими науковими програмами.** Актуальним завданням сучасної медицини і фармації є забезпечення населення лікарськими засобами вітчизняного виробництва. Теоретичне та експериментальне обґрунтування дизайну твердих лікарських форм (ТЛФ) на основі принципів біофармацевтичної системи класифікації (БСК) з урахуванням розчинності та проникності активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), раціонального вибору допоміжних (ДР) речовин, проведенням біофармацевтичних досліджень, вивченням стабільності лікарських речовин (ЛР) в лікарських формах (ЛФ) є актуальним питанням сучасної фармації.

Дисертаційна робота виконана згідно з планами науково-дослідних робіт кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України» (номери державної реєстрації 0111U003756 та 0115U001530); планом проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України, планами розробки і впровадження нових лікарських засобів у промислових умовах ПАТ «Фармак».

**Новизна дослідження та одержаних результатів.** С.М. Гуреєвою опрацьовано алгоритм процесу створення, дослідження та виведення на ринок ТЛФ шляхом вивчення фармако-технологічних властивостей АФІ: розчинність, проникність, поліморфізм тощо; фармацевтичної розробки ТЛФ

та їх біофармацевтичного дослідження: порівняльної кінетики вивільнення *in vitro* та біоеквівалентності *in vivo* в процесі розробки та реєстрації ЛЗ.

У дисертації обґрунтовано технологічні аспекти створення ТЛФ відповідно до класу БСК АФІ:

– 1 класу БСК на прикладі ЛЗ Бісопрол 10 мг, таблетки; Торсид 10 мг, таблетки та Барбовал, тверді капсули;

– 2 класу БСК езомепразолу магнію тригідрат на прикладі препарату Езонекса 40 мг, таблетки в/о;

– 3 класу БСК валацикловіру гідрохлорид на прикладі таблеток Валавір 500 мг, в/о та вдосконалення складу і технології таблеток Амізону 0,25 г в/о;

– 4/2 класу на прикладі таблеток Антралю 0,2 г в/о.

Вперше показано, як поліморфні модифікації в ТЛФ пов'язані з біоеквівалентністю ГЛЗ по відношенню до референтних препаратів. Проведено рентгенофазовий аналіз порівняння структури кристалів та вивчено вплив поліморфізму АФІ у складі ТЛФ: бісопрололу фумарату, торсеміду, валацикловіру гідрохлориду на якість та біодоступність ТЛФ з даними АФІ.

За допомогою планів дисперсійного аналізу досліджено вплив виду вивчених ДР на фармако-технологічні показники створених ТЛФ. Рівняннями регресії першого та другого порядку встановлено взаємозв'язок між кількісними фармацевтичними факторами та фармако-технологічними властивостями таблеток торсеміду, бісопрололу фумарату, амізону, валацикловіру гідрохлориду, антралю, езомепразолу. Новизна досліджень захищена патентами України на винаходи: пат. № 87771, пат. № 90325, пат. № 95549 та на корисні моделі: пат. № 33960, пат. № 33989, пат. № 71711.

**Значення результатів дослідження для науки і практики.** Одержані С.М. Гурєвою результати мають важливе значення для забезпечення населення якісними лікарськими засобами вітчизняного виробництва. 7

розроблених препаратів впроваджено в промислове виробництво ПАТ «Фармак» та внесено до Державного реєстру ЛЗ України.

Фрагменти роботи впроваджені у навчальний процес ряду кафедр вищих навчальних закладів медичного та фармацевтичного напрямів.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність.** Експериментальні дослідження виконані на високому науковому рівні. Для вирішення поставлених задач були застосовані сучасні методи дослідження: фармако-технологічні, фізико-хімічні, математико-статистичні та мікробіологічні.

Обсяг проведених експериментальних досліджень та всебічний аналіз одержаних результатів підтверджують обґрунтованість висновків та запропонованих рекомендацій.

Висновки після кожного розділу, а також загальні висновки витікають з результатів експериментальних досліджень.

**Повнота викладення основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях.** За матеріалами дисертації опубліковано 58 наукових праць, зокрема 1 монографія у співавторстві, 28 статей у фахових журналах, 5 статей у іноземних журналах, 4 статті в інших виданнях, 7 патентів України, з яких 3 патенти на винахід і 4 патенти на корисну модель, 13 тез доповідей.

В усіх виданнях широко та повно представлені основні положення дисертаційної роботи.

Зміст автореферату відповідає основним положенням дисертаційної роботи і відображає обсяг, новизну, теоретичне та практичне значення проведених досліджень.

**Оцінка змісту та оформлення дисертації, її завершеності в цілому.**

Дисертація С.М. Гурєєвої має традиційну структуру, складається зі вступу, 8 розділів, загальних висновків, списку використаних літературних джерел та додатків.

У *вступі* обґрунтовано актуальність теми, сформульовано мету та задачі досліджень, визначено об'єкт, предмет досліджень, описані результати досліджень, визначено наукову новизну та практичну цінність отриманих результатів, наведено відомості про впровадження та апробацію результатів роботи, а також її структуру.

У **першому розділі** «Сучасний стан створення та дослідження таблетованих лікарських препаратів у відповідності з вимогами біоеквівалентності та біодоступності» С.М. Гурєвою проведено аналіз літератури з основних аспектів БСК, її ролі в розробці, вивченні біодоступності, біоеквівалентності ЛЗ та регуляції препаратів на світовому фармацевтичному ринку. Дисертантом наведені основні критерії проведення досліджень *in vitro* за процедурою біоверифікації, вивчення біоеквівалентності *in vivo*. Показано основні методи отримання таблеток, сучасні аспекти створення та дослідження таблеток з оболонкою, мультипартикулярних систем. Розглянуто основні принципи та методи математичного планування експерименту в дизайні досліджень та розробки ТЛФ.

Слід зазначити, що дисертантом опрацьовано та узагальнено значну кількість літературного матеріалу – список використаних джерел містить 327 літературних джерел, з яких 178 іноземних.

Наведений літературний огляд свідчить, що при роботі з науковою літературою С.М. Гурєва виявила уміння визначати основне та представляти в необхідному аспекті потрібні матеріали.

У **другому розділі** «Обґрунтування загальної концепції, об'єктів та методів дослідження» дисертантом наведено методологію розробки ТЛФ в залежності від класу БСК, наведено характеристики діючих і допоміжних речовин та визначено методи досліджень, необхідні для створення ЛЗ. Обґрунтовано вибір методик для проведення фізико-хімічних, фармако-технологічних, математико-статистичних, аналітичних, мікробіологічних і біофармацевтичних досліджень.

У третьому розділі «Дослідження асортименту лікарських форм та допоміжних речовин, які представлені в лікарських засобах, що зареєстровані на території України» представлено результати вивчення переліку наявних ЛФ, у вигляді яких зареєстровано ЛЗ на ринку України. Вивчено найбільш поширені групи ДР для створення таблеток без оболонки, з оболонкою, систем для плівкоутворення та спеціальних видів таблеток. На фармацевтичному ринку ДР для таблеток з оболонкою значну кількість займають готові системи для покриття таблеток плівковою оболонкою.

У четвертому розділі «Технологічні основи розробки і виробництва твердих лікарських форм з діючими речовинами 1 класу БСК (торсемід, бісопрололу фумарат, фенобарбітал)» представлено результати експериментальних досліджень з розробки складу та технології таблеток торсеміду 10 мг, бісопрололу фумарату 10 мг та твердих капсул Барбовал.

У результаті проведених досліджень розроблено оптимальний склад таблеток торсеміду дозуванням 10 мг, в який введено таблетозу 80, крохмаль прежелатинізований Starch 1500, магнію стеарат та аеросил 200. Препарат зареєстровано під торговою назвою Торсид.

Дисертантом розроблено оптимальний склад таблеток бісопрололу фумарату дозуванням 10 мг, в який введено кальцію гідрофосфат безводний, лактозу моногідрат 200, МКЦ 102, кросповідон XL-10, барвник спектракол FD & C жовтий № 6 LK (E 110), аеросил 200 та магнію стеарат. Препарат зареєстровано під торговою назвою Бісопрол.

На основі проведених досліджень було обрано оптимальний склад твердих капсул Барбовал: етиловий ефір  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти 10 мг, розчин ментолу в ментиловому ефірі ізовалеріанової кислоти 46 мг, фенобарбітал 9,8 мг, лактози моногідрат 200, МКЦ 102, олія рицинова, кросповідон XL-10, Aeroperl 300 Pharma, кальцію стеарат до середньої маси капсул 0,5 г.

У п'ятому розділі «Технологічні та біофармацевтичні основи розробки твердих лікарських форм з діючими речовинами 3 класу БСК (амізон, валацикловіру гідрохлорид)» наведено результати експериментальних досліджень з розробки технології таблеток на основі АФІ 3 класу БСК: амізону та валацикловіру гідрохлориду.

Дисертантом одержані таблетки амізону, які у своєму складі містять натрію кроскармелозу, суміші лактози 200 з МКЦ 101, ПВП 17 та кальцію стеарату, для покриття яких використано плівкоутворюючу систему Opadry II 85F Clear, фірми Colorcon

Розроблено оптимальний склад таблеток Валавір 500 мг, в/о, до складу якого введено валацикловіру гідрохлорид у перерахунку на 500 мг, МКЦ 101, кросповідон XL-10, повідон К 17, аеросил 200, магнію стеарат, оболонка на основі Serifilm 050 (ГПМЦ, МКЦ, ацетильовані (або ефіри оцтової кислоти) моно- та дигліцериди), кандурин срібний блиск.

У шостому розділі «Розробка та дослідження таблеток з полімерною оболонкою на основі діючих речовин 2 і 4 класу БСК (антраль, езомепразол)» приведено результати експериментальних досліджень з розробки складу та технології ТЛФ на основі АФІ 2 класу БСК з низькою розчинністю та високою проникністю – езомепразолу магнію тригідрату та 4 класу БСК з низькою розчинністю і низькою проникністю – антралю.

У результаті проведених досліджень дисертантом розроблено наступний склад таблеток : крохмаль картопляний, МКО, МКЦ 101, повідон 30, полісорбат 80, кросповідон XL-10, кальцію стеарат, Opadry II 85G 18490 white (ПВС, ПЕГ, тальк, лецитин, титану діоксид), Opadry II 85G 25557 red (ПВС, ПЕГ, тальк, лецитин, титану діоксид, заліза оксид червоний, кармоїзин алюмінієвий лак FD&C блакитний #2 алюмінієвий лак).

На основі проведених досліджень обрано оптимальний склад таблеток Езомепразол 40 мг, в/о, що включали МКЦ 101 та 102, кросповідон XL, повідон 30, аеросил 200, магнію стеарат, плівкове покриття на основі Opadry

II Pink 34323 (ПВС, макрогол/ПЕГ 3350, тальк, титану діоксид, заліза оксид жовтий, заліза оксид червоний, заліза оксид чорний). Препарат зареєстровано під торговою назвою Езонекса.

У сьомому розділі «Спеціальні дослідження якості твердих лікарських форм, які забезпечують створення біодоступних лікарських засобів» приведено результати дослідження розчинності та проникності на прикладі АФІ амізон, вивчення явища поліморфізму ЛР в ТЛФ на основі торсеміду, бісопрололу фумарату та валацикловіру гідрохлориду, порівняльні кінетики вивільнення з ЛФ досліджених та референтних препаратів *in vitro* та результати дослідження біоеквіваентності *in vivo* на прикладі готових ЛЗ на основі валацикловіру гідрохлориду.

Здійснено методом рентгеноструктурного аналізу порівняльний аналіз розроблених ТЛФ на основі АФІ, для яких властиве явище поліморфізму: бісопрололу фумарату, торсеміду, валацикловіру гідрохлориду з референтними препаратами. В результаті проведених досліджень встановлено, що досліджені зразки ЛР та готові ЛЗ мають кристалічну форму. Підтверджено однаковий фазовий склад розроблених препаратів Торсид, Бісопрол та Валавір та оригінальних ЛЗ Трифас, Конкор та Вальтрекс відповідно, що дає підставу прогнозувати схожу біодоступність та фармакологічну активність цих препаратів між собою.

У восьмому розділі «Наукове обґрунтування методів контролю якості і дослідження стабільності» приведено стислий опис методів контролю якості та результати дослідження стабільності розроблених ГЛЗ.

Дисертантом обґрунтовано критерії і МКЯ препаратів Торсид 10 мг, табл., Бісопрол 10 мг, табл., Амізон 0,25 г табл. в/о, Валавір 500 мг, табл. в/о, Антраль 0,2 г, табл. в/о, Барбовал, капсули, Езонекса 40 мг, табл. в/о.

Представлено екстраполяцію даних вивчення стабільності з метою прогнозу подовження терміну придатності та підтверджено ці дані в режимі

реального часу, що дало можливість встановити термін придатності 2 роки, а для 5 -ти препаратів подовжити до 3-х років.

Разом з тим слід зазначити, що дисертаційна робота С.М. Гуреевої не позбавлена деяких недоліків.

В якості зауважень можна зазначити наступне:

1. Текст дисертації переобтяжений зайвою інтерпретацією моделей, які характеризують вибір допоміжних речовин і оптимізацію процесу таблетування.
2. У списку використаних літературних джерел зустрічаються першоджерела видані понад 10 років тому, а інколи і 20 (с. 340, 341, 346, 347, 361, 373, 377 та ін.).
3. По тексту дисертації є стилістичні та орфографічні помилки, а також зустрічаються невдалі вирази.

Проте вказані недоліки та зауваження не мають принципового характеру і не впливають на наукову, практичну значимість роботи та на загальну позитивну оцінку дисертації.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження у практиці. Одержані результати можуть бути використані при впровадженні в практику нових лікарських засобів на основі БСК.

Методологічні аспекти встановлення наукових підходів до створення та впровадження у виробництво ТЛФ з АФІ різних класів, розроблених на засадах та принципах БСК, можуть бути використані у підготовці студентів, інтернів і молодих науковців, а також у практичній роботі фармацевтичних підприємств при фармацевтичній розробці ТЛФ.

**Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.** Розглянута дисертація є завершеною працею, містить положення та науково-практичні результати, що розв'язують важливу науково-прикладну проблему фармацевтичної розробки твердих лікарських форм з урахуванням



біофармацевтичної системи класифікації активних фармацевтичних інгредієнтів.

Таким чином, дисертаційна робота «**Теоретичне та експериментальне обґрунтування технології твердих лікарських форм з урахуванням біофармацевтичної системи класифікації активних фармацевтичних інгредієнтів**», за актуальністю, науковою новизною, об'ємом проведених експериментальних досліджень, практичним значенням, повнотою викладу отриманих результатів у опублікованих працях відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету міністрів України від 24.07.2013 № 567, а її автор **Гурєєва Світлана Миколаївна** заслуговує на присудження наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

**Офіційний опонент:**

професор кафедри технології ліків і біофармації  
Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького  
доктор фармацевтичних наук, професор

 Т.Г. Калинюк

*Підпис професора Т.Г.Калинюка засвідчую*

Вчений секретар  
Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького



 С.П. Ягело